На правах рукописи

Жижин Константин Юрьевич

СОЕДИНЕНИЯ *КЛОЗО*-БОРОВОДОРОДНЫХ АНИОНОВ $B_{10}H_{10}^{2-}$ И $B_{12}H_{12}^{2-}$ С *ЭКЗО*-ПОЛИЭДРИЧЕСКИМИ СВЯЗЯМИ B-O, B-C, B-N.

02.00.01- Неорганическая химия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание

ученой степени кандидата химических наук

Москва –2002 г.

Работа выполнена в Институте общей и неорганической химии им. Н.С.Курнакова РАН.

Научный руководитель: академик
Кузнецов Н.Т.

Официальные оппоненты: член-корреспондент РАН, профессор
Еременко И.Л.,
доктор химических наук, профессор
Булычев Б.М.

Ведущая организация - Московская Государственная академия тонкой химической технологии им. М.В.Ломоносова.

Защита состоится **12 февраля 2002 года в 11 часов** на заседании диссертационного совета К 002.021.01. в Институте общей и неорганической химии им. Н.С.Курнакова РАН по адресу: 119991, ГСП-1, Москва, Ленинский проспект, 31.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОНХ РАН.

Автореферат разослан « » января 2002 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат химических наук Л.И.Очертянова

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы. В последнее время интенсивно развивается химия кластерных анионов $B_nH_n^{2-}$ (n=6-12). Она весьма сложна и разнообразна и составляет самостоятельный раздел химии бора. Анионы бора $B_nH_n^{2-}$ (n=6-12), наряду со сравнительно недавно открытыми фуллеренами, являются одними из немногих примеров полностью «неметаллических» кластеров. Проблема их электронного строения стала развиваться одновременно с экспериментальными исследованиями и возникла, можно сказать, даже до их экспериментального открытия. Факт существования этих систем и их химическое поведение во многом определяется наличием делокализованных электронов и пространственно-ароматическим характером химической связи. С ароматической природой полиэдрических анионов бора связаны особенности их свойств, отличающие их от большинства гидридных соединений бора: высокая термостойкость и кинетическая стабильность остовной борной системы, ярко выраженная тенденция к реакции замещения и др. Именно эти аспекты обуславливают высокую важность не только теоретических, но и экспериментальных исследований в области химии высших бороводородных анионов $B_nH_n^{2-}$, как уникальных представителей пространственно-ароматических систем. Многие фундаментальные вопросы этого научного направления находятся на стыке неорганической, элементоорганической и органической химии. И с этой точки зрения имеется еще много проблем, решение которых может не только дать важные результаты собственно для химии кластеров бора, но и быть источником новых идей, подходов и закономерностей в химии.

Помимо этого интенсивно развивается направление по использованию кластерных анионов бора для создания препаратов

нейтронозахватной терапии злокачественных опухолей (boron neutron capture therapy for tumours, BNCT). Для успешной реализации в клинической практике уникальных возможностей этого метода должен быть решен комплекс сложных химических, биологических, медицинских и физико-технических проблем. Ключевым звеном этого комплекса, без решения которого BNCT состояться не может, является создание борсодержащих препаратов. Производные полиэдрических анионов $B_{10}H_{10}^{2-}$ и $B_{12}H_{12}^{2-}$ наиболее перспективны для достижения этих целей по причине своей высокой химической и биологической стабильности, высокого содержания бора в молекуле, низкой токсичности и водорастворимости их многих соединений. Прямых способов присоединения биологически активных транспортных групп к кластерам бора не существует. Поэтому возникает проблема получения производных анионов $B_{10}H_{10}^{2-}$ и $B_{12}H_{12}^{2-}$ с активными функциональными группами, которые можно было бы использовать для создания биологически активных борсодержащих соединений для BNCT.

Цель работы - исследование возможных путей синтеза, а также изучение строения и свойств замещенных производных кластерных анионов $B_{10}H_{10}^{2-}$ и $B_{12}H_{12}^{2-}$ с *экзо*-полиэдрическими функциональными азот-, кислород- и углеродсодержащими группами. В рамках поставленной цели определены основные задачи настоящей работы: исследование взаимодействия анионов $B_{10}H_{10}^{2-}$ и $B_{12}H_{12}^{2-}$ с карбоновыми кислотами, изучение изомерного состава и свойств образующихся продуктов; исследование процессов карбонилирования аниона $B_{12}H_{12}^{2-}$ при его взаимодействии с оксалилхлоридом; исследование химии производных анионов $B_{10}H_{10}^{2-}$ и $B_{12}H_{12}^{2-}$ с *экзо*-полиэдрическими связями B-N, изучение нитрозо- и аминозамещенных *клозо*-додекаборатов, применение соединений этой

группы в качестве синтонов (фрагментов для синтеза сложных молекул) при получении биологически активных борсодержащих соединений для BNCT раковых опухолей.

Научная новизна работы. Впервые исследовано региоселективное кислотно-катализируемое нуклеофильное замещение *экзо*-полиэдрических атомов водорода на карбоксилатные группы в *клозо*-декаборатном анионе $B_{10}H_{10}^{2-}$ при его взаимодействии с алифатическими карбоновыми кислотами. Получены соответствующие гидрокси-*клозо*-декабораты. Показано, что взаимодействие солей *клозо*-додекаборатного аниона с высшими жирными кислотами также носит региоселективный характер. Разработан метод синтеза карбонил-*клозо*-додекаборатов. Изучены неизвестные ранее процессы нитрозирования аниона $B_{12}H_{12}^{2-}$. Показано, что образуются нитрозо-*клозо*-додекаборатный анион и продукт его димеризации. Разработан новый метод получения амино-*клозо*-додекаборатов, основанный на восстановлении нитрозопроизводных аниона $B_{12}H_{12}^{2-}$. Методом РСА установлена кристаллическая структура координационных соединений свинца (II) с гидрокси- ацетилокси- и диацетилокси-*клозо*-декаборатными лигандами, и нейтрального соединения $B_{12}H_{10}(NH_3)_2$.

Практическое значение работы. Разработанные методы синтеза соединений замещеннных производных анионов $B_{10}H_{10}^{2-}$ и $B_{12}H_{12}^{2-}$ с *экзо*-полиэдрическими гидрокси-, ацетилокси-, нитрозо-, карбонил-, амино-группами могут широко использоваться при получении новых борсодержащих соединений с заданным набором химических и медико-биологических свойств. Получены водорастворимые борсодержащие додекаборат-фталоцианины с высоким содержанием бора - потенциальные вещества для BNCT, которые направлены на

медико-биологические испытания в ОНЦ РАМН в целях создания универсального препарата для BNCT.

На защиту выносятся следующие положения:

- взаимодействие *клозо*-боратных анионов $B_{10}H_{10}^{2-}$ и $B_{12}H_{12}^{2-}$ с карбоновыми кислотами носит ступенчатый и региоселективный характер, а механизм таких процессов включает стадию образования анионов $B_nH_{n+1}^-$;
- взаимодействие *клозо*-додекаборатного аниона и его замещенных производных с оксалилхлоридом приводит к образованию карбонил-*клозо*-додекаборатов, при этом характер взаимодействия зависит от типа *экзо*-полиэдрического заместителя;
- нитрозирование *клозо*-додекаборатного аниона в водных и органических системах приводит к нитрозо-*клозо*-додекаборатному аниону и продукту его димеризации, а их восстановление является новым методом синтеза амино-*клозо*-додекаборатного аниона.
- прямое аминирование *клозо*-додекаборатного аниона приводит к смеси моно- и диамино-*клозо*-додекаборатов, при этом уже введенная аминогруппа является *мета*-ориентантом по отношению к вновь вводимой;
- взаимодействие амино-*клозо*-додекаборатного аниона с галогензамещенными фталоцианинами – метод получения водорастворимых додекаборат-фталоцианинов – потенциальных соединений для BNCT.

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались на ежегодных конференциях научных сотрудников ИОНХ РАН (1997, 2000, 2001 г.), на 8-м Международном симпозиуме по нейтронозахватной терапии (La Jolla, USA, 1998 г.) и XX

международной Чугаевской конференции по координационной химии (Ростов-на-Дону, 2001)

Работа поддержана грантами РФФИ 99-03-32589 и 00-15-97394.0.

Публикации. Материалы диссертационной работы опубликованы в 9 статьях и 2-х тезисах докладов на научных конференциях.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, трех глав (литературный обзор, экспериментальная часть и обсуждение результатов), выводов и списка цитируемой литературы из 86 наименований. Работа иллюстрирована 25 таблицами и 35 рисунками, ее объем составляет 182 страницы.

Содержание работы.

I. Литературный обзор.

Глава посвящена обзору литературы и отражает современное состояние химии замещенных производных *клозо*-бороводородных анионов $B_{10}H_{10}^{2-}$ и $B_{12}H_{12}^{2-}$ с *экзо*-полиэдрическими связями. Подробно рассматриваются электрофильные и нуклеофильные реакции, приводящие к образованию продуктов с функциональными группами и связями B-N, B-O и B-C. На основании анализа литературных данных определены цель и задачи исследования.

II. Экспериментальная часть.

Данная глава посвящена описанию методов синтеза и очистки исходных соединений и реагентов, физико-химическим методам исследования. Приводятся оригинальные методики синтеза производных *клозо*-боратных анионов с *экзо*-полиэдрическими связями, разработанные в ходе выполнения настоящей работы. Описаны синтезы карбоксилат-, гидрокси-, нитрозо-, амино-,

карбонил-, карбоксил-замещенных *клозо*-боратных анионов и их координационных соединений. В данной главе приводятся данные химического анализа синтезированных соединений, их спектры, а также данные рентгеноструктурного анализа монокристаллов соединений.

III. Обсуждение результатов.

III.1. Кислотно-катализируемое нуклеофильное замещение в *клозо*—декаборатном анионе.

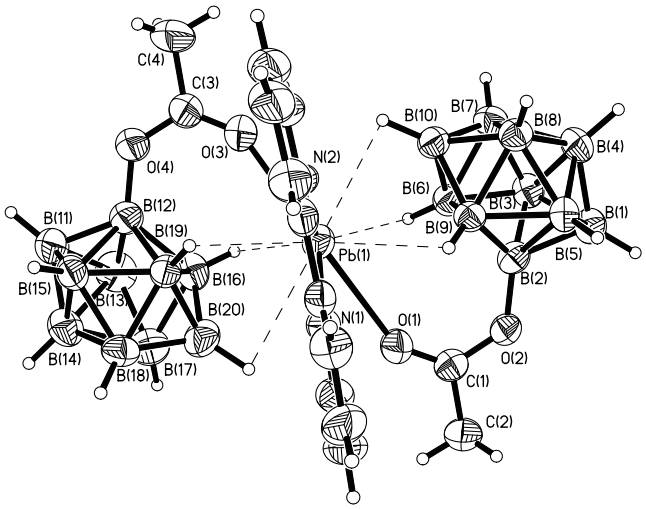
III.1.1. Карбоксилат-*клозо*-декабораты.

Взаимодействие *клозо*-декаборатного аниона с органическими кислотами (муравьиной, уксусной, пропионовой, изомасляной, валериановой) протекает с образованием ацилокси-*клозо*-декаборатных анионов $B_{10}H_{10-n}(OCOR)_n^{2-}$; n = 1 - 4 (карбоксилат-*клозо*-декаборатов). Реакция проявляет ярко выраженный региоселективный характер, и на четырех установленных ступенях процесса (в различных температурных интервалах) образуется только по одному из всех возможных изомеров. По мере роста температуры синтеза, происходит последовательное образование моно-, ди-, три- и тетразамещенных продуктов с выходами 89–92%. Так, при температурах до 80 °С образуется преимущественно монозамещенный продукт, в интервале температур от 80 до 120 °С – дизамещенный, при использовании кислот, позволяющих повысить температуру реакции до 140 °С, образуется трехзамещенный продукт, при более высоких температурах основными продуктами являются производные со степенью замещения четыре. При этом вплоть до температуры кипения валериановой кислоты не наблюдается введения более чем четырех заместителей, а происходит лишь снижение выхода продукта за счет обугливания реакционной массы.

III.1.2. Строение координационных соединений свинца (II) с ацетилокси-*клозо*-декаборатными лигандами.

Методом РСА установлено строение комплексов свинца (II) с синтезированными ацетилокси-*клозо*-декаборатами.

В анионе $B_{10}H_9OC(O)CH_3^{2-}$ ацетилоксизаместитель в полиэдре занимает позицию 2, сохраняя обычное для таких групп строение. Длина связи B-O составляет 1,484(5) для одного координированного аниона и 1,479(5) Å для другого. Окружение атома свинца (II) осуществляется за счет хелатного связывания двумя атомами

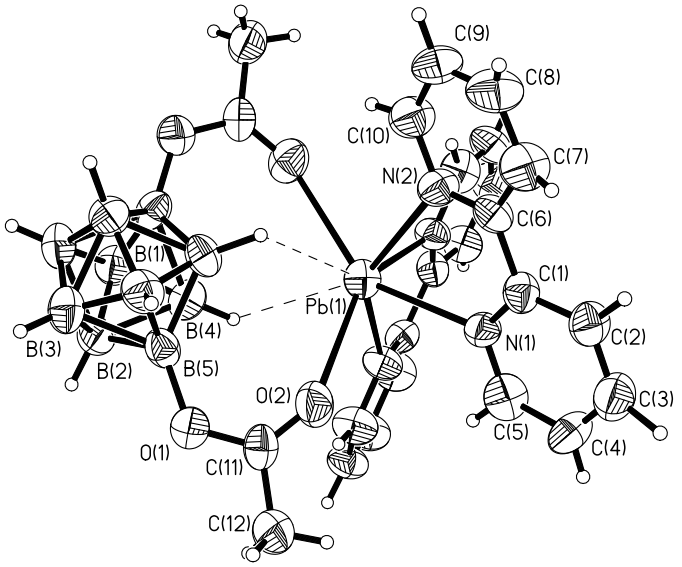


азота молекулы бипиридила (Pb-N 2,551(3) и 2,581(3) Å), а также за счет двух карбонильных атомов кислорода карбоксилатных групп различных *клозо*-боратных анионов (Pb-O 2,749(3) и 2,760(3) Å) и за счет образования шести близких контактов (B)H…Pb (2,68÷2.93 Å). Формально получается, что свинец в этом комплексе проявляет координационное число равное десяти. Однако, очевидно, что реальное связывание происходит с гранью полиэдра, которая за счет своей “избыточной” электронной плотности способна образовывать такие «сэндвичевые» комплексы. То есть, корректнее рассуждать об эквивалентной координации свинца равной в этом случае шести. *Клозо*-боратный анион при этом выступает в роли своеобразного хелатирующего лиганда, участвуя в связывании с центральным атомом металла как через атом кислорода *экзо*-полиэдрического

заместителя, так и непосредственно, образуя «сеть» многоцентровых контактов (B)H…Pb.

В анионе $B_{10}H_8(OC(O)CH_3)_2^{2-}$ два ацилокси-заместителя в полиэдре занимают позиции 2 и 7, сохраняя обычное для таких групп строение. То есть, они занимают взаимные *мета*-положения в соседних экваториальных поясах полиэдра. (Поскольку полиэдр расположен на поворотной оси второго порядка, нумерация атомов на рисунке не совпадает с номенклатурными правилами).

Длина обеих связей B-O составляет 1,497(9) Å. Окружение атома свинца (II) осуществляется за счет хелатного связывания двумя парами атомов азота двух различных молекул бипиридила (Pb-N 2,572(5) и 2,616(5) Å), а также за счет двух карбонильных атомов кислорода карбоксилатных групп в позициях 2 и 7 одного *клозо*-декаборатного аниона (Pb-O 2,756(5)Å). В комплексе образуются также и два коротких контакта (B)H…Pb (2,63(5)Å).



III.1.3. Стадии и изомерный состав продуктов нуклеофильного замещения в *клозо*—декаборатном анионе.

Сопоставляя спектральные данные с данными РСА, можно выстроить полную схему региоселективного нуклеофильного замещения в *клозо*-декаборатном анионе при взаимодействии его с карбоновыми кислотами. Первоначально нуклеофильная атака

осуществляется в экваториальную позицию с образованием 2-ацилокси-*клозо*-декаборатов. На второй стадии, при увеличении температуры процесса выше 80 °С, происходит введение второго карбоксилатного заместителя в соседний экваториальный пояс к уже введенной функциональной группе с образованием 2,7-изомера. Апикальные вершины полиэдра вступают во взаимодействие лишь при увеличении температуры реакции выше 120 °С, и полностью замещаются при введении четвертого заместителя с образованием 1,2,7,10-тетраацилокси-3,4,5,6,8,9-гексагидро-*клозо*-декаборатного аниона.

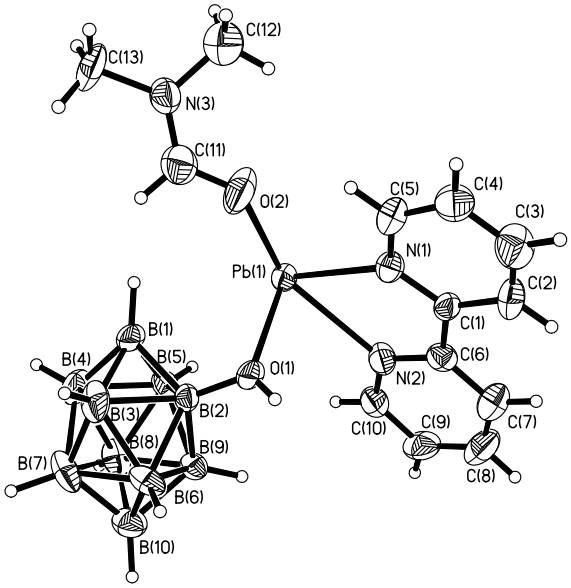
III.1.4. Механизм нуклеофильного замещения в *клозо*—декаборатном анионе.

На основании спектральных данных и анализа литературного материала предложен механизм замещения *экзо*-полиэдрических атомов водорода на карбоксилатные группы, который можно рассматривать как протекающий через следующие промежуточные стадии: 1. образование сольвата $B_{10}H_{10}^{2-}\times HOC(O)R$. 2. затем - протонированного аниона $B_{10}H_{11}^{-}$. 3. протекание в анионе $B_{10}H_{11}^{-}$ динамического процесса, связанного с миграцией протона по борному остову, сопровождающееся образованием *псевдомолекулы* водорода в экваториальном поясе; в результате происходящей при этом атаке нуклеофильной частицей $^{\ominus}OC(O)R$ с одновременным выделением молекулы водорода, образуется карбоксилат-*клозо*-декаборат.

III.1.5. Гидрокси-*клозо*-декабораты.

Щелочной гидролиз карбоксилат-*клозо*-декаборатов приводит к омылению сложноэфирной группы и образованию соответствующих гидрокси-*клозо*-декаборатов $B_{10}H_{(10-n)}(OH)_n^{2-}$ без изменения изомерного состава. Методом РСА удалось установить структуру соединения $[Pb(Bipy)(B_{10}H_9OH)(DMF)]\times DMF$, которое построено из

комплексов [Pb(Bipy)(2-$B_{10}H_9OH$)(DMF)] и сольватированных молекул диметилформамида. Окружение катиона Pb^{2+} - сильно искаженная тригональная пирамида, осуществляется за счет связывания с двумя атомами азота бидентатной молекулы бипиридила (длина связи Pb–N 2.520(6) и 2.583(7) Å), атомом кислорода гидроксигруппы *клозо*-декаборатного аниона и атомом кислорода внутрисферной молекулы DMF (Pb–O 2.285(6) и 2.504(7) Å соответственно). В *клозо*-декаборатном анионе группа OH занимает экваториальное положение. Длина связи B_e–O составляет 1.47(1) Å, что несколько больше по сравнению с длиной связи B–O (1.426(8) Å) в гидрокси-*клозо*-додекаборатном анионе. В отличие от комплексов с ацетильными производными *клозо*-декаборатного аниона, в данных соединениях свинец имеет координационное число 4, поскольку анион координируется только через атомы кислорода гидроксигрупп.



III.2. Карбоксилат- и гидрокси-*клозо*-додекабораты.

Образующиеся при взаимодействии солей *клозо*-додекаборатного аниона с высшими жирными кислотами карбоксилат-*клозо*-додекабораты представляют практический интерес как биологически активные соединения для бор-нейтронозахватной терапии злокачественных опухолей. Помимо собственной активности, соединения данного класса, обладающие амфифильными свойствами, могут быть ценными веществами при создании борсодержащих

липосом и как компоненты липидного бислоя и в качестве содержимого липосомы.

III.2.1. Стадии и изомерный состав продуктов нуклеофильного замещения в *клозо*—додекаборатном анионе.

Взаимодействие солей *клозо*-додекаборатного аниона с карбоновыми кислотами протекает аналогично описанному ранее процессу для *клозо*-декаборатного аниона. При этом так же проявляется ступенчатый региоселективный характер этого типа реакций, а замещение *экзо*-полиэдрических атомов водорода на кислотный остаток протекает в определенных температурных интервалах. Сопоставляя спектральные данные с приведенными в научной литературе сведениями о нуклеофильных кислотно-катализируемых процессах в анионе $B_{12}H_{12}^{2-}$, можно предположить, что образуются продукты с взаимной *мета*-ориентацией заместителей, то есть моно-, 1,7-ди-, 1,7,9-три- и 1,2,8,10-тетра-карбоксилат-*клозо*-додекабораты.

III.2.2. Механизм нуклеофильного замещения в *клозо*—додекаборатном анионе.

Механизм такого процесса должен включать ряд стадий, которые протекают с образованием *сверхэлектронодефицитного* аниона $B_{12}H_{13}^{-}$. Строение такого аниона, как показали теоретические расчеты подобно молекулярному комплексу аниона $B_{12}H_{11}^{-}$ с *псевдо*-молекулой водорода $[B_{12}H_{11}\ldots H\ldots H]^{-}$. Атака нуклеофилом, а в рассматриваемом случае это - карбоксилат-ион $RCOO^{-}$, осуществляется с одновременным отрывом молекулы водорода и образованием замещенного продукта. Региоселективный характер реакции проявляется по причине образования в ходе процесса замещения позиций, более склонных к взаимодействию с протоном, нежели остальные. (В данном случае это *мета*-позиции.)

III.3. Карбонилзамещенные *клозо*—додекабораты.

III.3.1. Карбонил-*клозо*-додекабораты и их свойства.

Проведенные исследования показали, что взаимодействие солей *клозо*-додекаборатного аниона и его замещенных производных с оксалилхлоридом, независимо от типа заместителя, приводит к введению карбонильной группы -C≡O, при этом для гидроксизамещенного производного наблюдается очень высокий выход карбонильного продукта ~98%, а для двух других соединений - анионов $B_{12}H_{12}^{2-}$ и $B_{12}H_{11}OC(O)CH_3^{2-}$ - он не превышает 55%. По этой реакции выделены соединения состава $(Bu_4N)B_{12}H_{11}(C{\equiv}O)$, $(Bu_4N)B_{12}H_{10}(OC(O)CH_3)(C{\equiv}O)$, а в случае гидрокси-*клозо*-додекаборатного аниона - мостиковый дикластерный эфир щавелевой кислоты $(Bu_4N)_2\{(OC)B_{12}H_{10}OC(O)\text{-})_2$ Все описанные выше соединения с функциональной группой CO при действии воды и спиртов легко переходят в соответствующие карбоновые кислоты и сложные эфиры.

III.3.2. Особенности взаимодействия *клозо*-додекаборатного аниона и его замещенных производных с оксалилхлоридом.

Для объяснения существенной разницы в ходе карбонилирования в зависимости от применяемого исходного соединения нами был предложен возможный механизм процесса, включающий следующие основные стадии. 1.Ионизация оксалилхлорида. 2. Электрофильная атака образовавшимся реагентом по аниону $B_{12}H_{12}^{2-}$. 3.Отщепление хлорид-иона с образованием карбонилзамещенного продукта и понижением заряда системы. В случае использования $B_{12}H_{12}^{2-}$ в реакции карбонилирования степень конверсии исходного *клозо*-аниона не превышает 50–60%. Видимо, это может быть связано с подавлением диссоциации оксалилхлорида, по мере накопления в реакционной среде хлорид-ионов. В результате чего резко снижается

концентрация атакующих электрофильных частиц $^{+}COCOCl$, и, как следствие, выход конечных карбонильных продуктов не превышает 55%. При проведении реакции между оксалилхлоридом и гидроксизамещенным анионом $B_{12}H_{11}OH^{2-}$, в противоположность уже описанному случаю, наблюдается полная конверсия *клозо*-боратного аниона в продукты со связью B–C, и выход реакции составляет 98%. Вероятно, это можно объяснить первоначальным присоединением оксалилхлорида ClCOCOCl по гидроксигруппе аниона $B_{12}H_{11}OH^{2-}$ с образованием сложного эфира, по сути являющегося активированной формой реагента. Последующая межмолекулярная реакция приводит к образованию карбонильных замещенных производных. При избытке оксалилхлорида продукт выделяется в виде сложного эфира состава $[(O{\equiv}C)B_{12}H_{10}\text{-}O\text{-}C(O)\text{-}]_2^{2-}$. В пользу предложенного механизма, свидетельствует тот факт, что при карбонилировании аниона $B_{12}H_{11}OAc^{2-}$, то есть при использовании соединения с «защищенной» гидроксильной группой, полного превращения в карбонилзамещенные продукты не наблюдается.

III.4. Производные *клозо*—додекаборатного аниона с *экзо*-полиэдрическими связями B-N.

III.4.1. Строение и свойства нитрозо- и амино-*клозо*-додекаборатов.

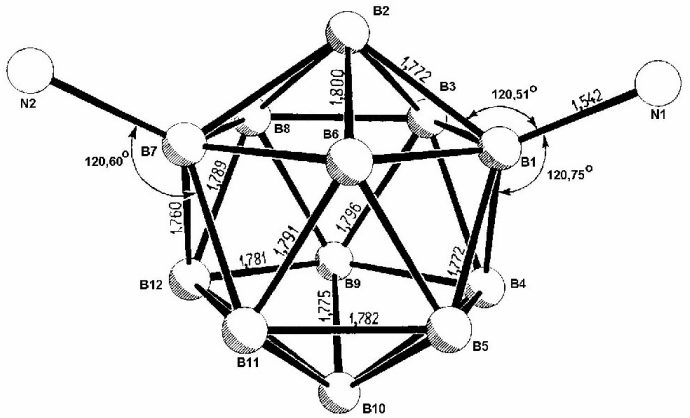
Как в случае взаимодействия *клозо*-боратного аниона со слабым электрофилом оксалилхлоридом, при нитрозировании аниона $B_{12}H_{12}^{2-}$ образуются только монозамещенные продукты. Это может быть связано с крайне низкой реакционной способностью нитрозирующих агентов. В частности ион NO^{+} в 10^{14} раз менее активен по сравнению с NO_2^{+}. В пользу этого предположения говорят безуспешные попытки нитрозирования замещенных *клозо*-боратов. В случае нитрозирования гидрокси-*клозо*-додекаборатного аниона выход нитрозо-замещенного

продукта был крайне мал (менее 1%), а в случае однозарядного аниона $B_{12}H_{11}NH_3^-$ не обнаружено даже следовых количеств продуктов с функциональными группами NO. Нитрозирование осуществляли азотистой кислотой в водном растворе, изоамилнитритом в кислой среде, и нитрозилхлоридом в инертных органических растворителях. Основными продуктами всех изученных реакций нитрозирования являются мононитрозо-ундекагидро-*клозо*-додекаборатный анион $B_{12}H_{11}NO^{2-}$ и продукт его димеризации $B_{12}H_{11}NONOB_{12}H_{11}^{4-}$. Очевидно, что в случае использования амилонитрита в присутствии хлористого водорода реагентом является образующийся in situ нитрозилхлорид NOCl, а эта реакция аналогична прямому взаимодействию с NOCl. При проведении реакции в водном растворе возможно присутствие ряда электрофилов, в том числе малоактивных HNO_2, NO^+ и более реакционноспособного NOCl. Стоит отдать предпочтение хлористому нитрозилу, поскольку проведение реакции в растворе с меньшей концентрацией хлористого водорода приводит к резкому снижению выхода (с 70% до 3-5%), обусловленному гидролитической неустойчивостью NOCl. Анион $[B_{12}H_{11}NO]^{2-}$ склонен к димеризации с образованием продукта $[B_{12}H_{11}–N(O)= N(O)–B_{12}H_{11}]^{4-}$ за счет неспаренного электрона на атоме азота. Положение полосы поглощения в ИК спектре солей аниона $[B_{12}H_{11}–N(O)= N(O)–B_{12}H_{11}]^{4-}$при 1132 см$^{-1}$ позволяет предположить по аналогии со спектрами димеров нитрозобензола, что в данном случае реализуется *транс*-изомер. Это согласуется и с тем фактом, что такое взаимное расположение отрицательно заряженных кластеров бора стерически наиболее благоприятно и способствует их наименьшему электростатическому отталкиванию.

Нитрозо-*клозо*-додекаборатный анион легко превращается в $B_{12}H_{11}NH_3^-$ при действии на него "классическими" восстановителями,

применяемыми в органической химии, в частности, при действии водорода в момент выделения. Для сравнения $B_{12}H_{11}NH_3^-$, полученного при восстановлении аниона $B_{12}H_{11}NO^{2-}$ в системе Zn/HCl(водн.), с эталонными образцами, был проведен стандартный синтез указанного аминопроизводного. Используемая для этих целей реакция электрофильного аминирования аниона $B_{12}H_{12}^{2-}$ гидроксиламин-О-серной кислотой протекает в водных растворах, и в зависимости от условий процесса приводит к образованию либо монозамещенного аниона $B_{12}H_{11}NH_3^-$, либо нейтрального диамина $B_{12}H_{10}(NH_3)_2$. Обычно при осуществлении данного процесса получаются смеси этих продуктов. Для последнего нам впервые удалось методом РСА установить точное строение.

Кристаллы построены из двух сортов независимых идентичных нейтральных молекул $B_{12}H_{10}(NH_3)_2$, на которые приходится одна молекула кристаллизационной воды. Анализ рентгеноструктурных данных показывает, что в качестве основного продукта реакции образуется нейтральное *мета*-диаминозамещенное соединение 1,7-$B_{12}H_{10}(NH_3)_2$. То есть, уже введенная аминогруппа является *мета*-ориентантом по отношению к вновь вводимой.



III.4.2. Додекаборат-фталоцианины.

Аминозамещенные производные *клозо*-боратных анионов, синтез и свойства которых были описаны выше, следует рассматривать, как

удобные синтоны при получения биологически активных соединений, поскольку их алкилирование приводит к образованию прочных связей N-C, а значит и к стабильности борсодержащего вещества в биологических жидкостях.

Несомненный интерес представляет получение водорастворимых фталоцианиновых комплексов на основе додекагидро-*клозо*-додекаборатного аниона, которые могли бы стать перспективными препаратами для целей BNCT. По реакция аминоундекагидро-*клозо*-додекаборатного аниона $B_{12}H_{11}NH_3^-$ с галогенсодержащими фталоцианинами синтезированы борсодержащие водорастворимые фталоцианины на основе додекагидро-*клозо*-додекаборатного аниона: тетракис(ундекагидро-*клозо*-додекабораниламинометил)-фталоцианины кобальта и гидроксиалюминия; октакис(ундекагидро-*клозо*-додекабораниламинометил)-фталоцианины кобальта, гидроксиалюминия и железа. Их водорастворимость достигается не за счет традиционно вводимых сульфо- и карбоксигрупп, а за счет введения четырех и более борсодержащих кластерных анионов. Все соединения хорошо растворимы в воде и имеют большое содержание бора (от 40 до 50%). Натриевые соли этих анионов, обладающие перечисленными свойствами и опухольспецифичными биологически активными транспортными группами, наработаны в граммовых количествах для медико-биологических испытаний.

ВЫВОДЫ.

1. Найдено, что кислотно-катализируемое нуклеофильное замещение *экзо*-полиэдрических атомов водорода на карбоксилатные группы в *клозо*-декаборатном анионе $B_{10}H_{10}^{2-}$ при его взаимодействии карбоновыми кислотами носит ярко выраженный ступенчатый и региоселективный характер. Показано, что механизм такого замещения вклю-

чает стадию образования ундекагидродекаборатного аниона $B_{10}H_{11}^-$, подвергающегося атаке нуклеофильных частиц $RCOO^-$. Установлено, что в координационных соединениях свинца (II) ацетилокси- и диацетилокси-*клозо*-декаборатные анионы выступают в роли хелатирующих лигандов.

2. Показано, что взаимодействие солей *клозо*-додекаборатного аниона с карбоновыми кислотами носит ступенчатый и региоселективный характер. При этом, *экзо*-полиэдрическая карбоксилатная группа выступает в роли *мета*-ориентанта по отношению к вновь вводимой функциональной группе.

3. Разработан метод синтеза карбонил-*клозо*-додекаборатов на основе взаимодействия солей аниона $B_{12}H_{12}^{2-}$ и его замещенных производных с оксалилхлоридом. Предложен возможный механизм процесса, объясняющий неполное превращение анионов, не содержащих гидроксигруппы, в карбонильные продукты, из-за невозможности образования активированных форм реагента.

4. Установлено, что при взаимодействии аниона $B_{12}H_{12}^{2-}$ с различными нитрозирующими образуются нитрозо-*клозо*-додекаборатный анион, и продукт его димеризации, для которого на основании ИК спектров установлено *транс*-строение. Разработан новый метод получения амино-*клозо*-додекаборатов, основанный на восстановлении нитрозопроизводных аниона $B_{12}H_{12}^{2-}$.

5. Изучено аминирование *клозо*-додекаборатного аниона гидроксиламин-О-сульфоновой кислотой. На основании данных о кристаллической структуре $B_{12}H_{10}(NH_3)_2$ установлено, что введенная аминогруппа является *мета*-ориентантом по отношению к вновь вводимой.

6. Разработан метод синтеза новых водорастворимых додекаборат-фталоцианинов $MPc(CH_2NH_2B_{12}H_{11})_n$, где n=4,8; M=Co, AlOH, Fe - перспективных соединений для BNCT.

Основные результаты диссертации опубликованы в следующих работах:

1. Жижин К.Ю., Малинина Е.А., Гоева Л.В., Чернявский А.С., Иванов С.В., Лукьянец Е.А., Солнцев К.А, Кузнецов Н.Т. Новые водорастворимые борсодержащие фталоцианины.- ДАН. 1997. т.357. №2. С.206.

2. R.Spryshkova, E.Grigorieva, V.Riabkova, Zh.Spure, K Zhizhin, E.Malinina, A.Chernyavsky, E.Luk`yanets, K.Solntsev, N.Kuznetsov, G.Borisov. Pharmacokinetic study of novel dodecaborate-phtalocyanines in the B-16 mouse melanoma model. - Eighth International Symposium on NCT. La Jolla. California. USA. 1998. p.43.

3. Жижин К.Ю., Дуденков И.В., Солнцев К.А., Гоева Л.В., Кузнецов Н.Т., Чернявский А.С., Кацер С.Б.,Сергиенко В.С. Синтез и кристаллическая структура 1,7-$(NH3)_2B_{12}H_{10}\times0.5H_2O$. - Журн. неорган. химии. 2000. Т.45. №12. С.2016-2019.

4. R.Spryshkova, E.Grigorieva, V.Riabkova, Zh.Spure, K Zhizhin, E.Malinina, A.Chernyavsky, E.Luk`yanets, K.Solntsev, N.Kuznetsov, G.Borisov. Biodistribution study of novel dodecaborate-phtalocyanines in the B-16 mouse melanoma. - in Frontiers in Neutron Capture Therapy. ed. M.F.Hawthorne, K.Shelly, R.J.Wiersema. Kluwer Academic/Plenum Publishers. NY. 2001, V.2, P.1027-1032.

5. Малинина Е.А., Жижин К.Ю., Гоева Л.В., Вовк О.О., Мустяца В.Н., Полякова И.Н., Кузнецов Н.Т. Гидрокси- и ацетилокси-*клозо*-декаборатные анионы $B_{10}H_{10-n}(OH)_n^{2-}$ и $B_{10}H_{10-n}(OCOCH_3)_n^{2-}$ в комплексах свинца(II). - XX Международная Чугаевская конференция по координационной химии. Ростов-на-Дону. 2001.

6. Жижин К.Ю., Малинина Е.А., Вовк О.О., Гоева Л.В., Мустяца В.Н., Полякова И.Н., Кузнецов Н.Т. Взаимодействие декагидро-*клозо*-декаборатного аниона с алифатическими карбоновыми кислотами. - Коорд. химия. 2001. Т.27. №9. с.613-618.

7. Жижин К.Ю., Малинина Е.А., Гоева Л.В., Мустяца В.Н., Кузнецов Н.Т. О механизме кислотно-катализируемого нуклеофильного замещения в декагидро-*клозо*-декаборатном анионе. - Коорд. химия. 2001. Т.27. №9. С.619-622.

8. Мустяца В.Н., Жижин К.Ю., Малинина Е.А., Гоева Л.В., Вотинова Н.А., Кузнецов Н.Т. Соединения ундекагидро-декаборатного аниона $B_{10}H_{11}^-$. - Коорд. химия. 2001. Т.27. №9. С.622-624.

9. Жижин К.Ю., Гоева Л.В., Вотинова Н.А., Кузнецов Н.Т. Нитрозирование додекагидро-*клозо*-додекаборатного аниона в водных и неводных растворах. - Коорд. химия. 2001 Т. 27. № 9. С.625-628.

10. Жижин К.Ю., Гоева Л.В., Кузнецов Н.Т. Взаимодействие додекагидро-*клозо*-додекаборатного аниона и его производных с оксалилхлоридом. - Журн. неорган. химии. 2002. Т.47. №3. С.396-400.

11. Жижин К.Ю., Кузнецов Н.Т. Взаимодействие солей додекагидро-*клозо*-додекаборатного аниона с высшими жирными кислотами. Журн. неорган. Химии. 2002. Т.47. №3. С.401-403.